

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-036306
 (43)Date of publication of application : 17.02.1987

(51)Int.Cl.

A61K 7/00

(21)Application number : 60-177355

(22)Date of filing : 12.08.1985

(71)Applicant : TAIYO KAGAKU KK

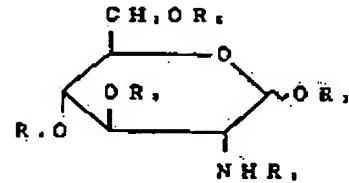
(72)Inventor : MISHIMA YUTAKA
 Hori TOSHIRO
 KAWAGUCHI JUN
 KADOTA NORIAKI
 NISHIMOTO KATSUYA
 ASANO YUSUKE
 YAMAZAKI NAGATAKA

(54) SKIN-BEAUTIFYING COSMETIC

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a safe skin-beautifying cosmetic having excellent anti-suntan effect and skin-beautifying effect and free from the side effect such as leucoderma caused by cytotoxicity, by using a glucosamine derivative or its cosmetologically permissible salt as an active component.

CONSTITUTION: The objective skin-beautifying cosmetic contains one or more glucosamine derivatives of formula (R₁WR₅ are H or <30C acyl; at least one of R₁WR₅ is acryl) or their cosmetologically permissible salts in an amount of 0.1W5wt%. The cosmetic has excellent anti-suntan effect and skin-beautifying effect, and can be used safely without causing the troubles of leucoderma because the cosmetic is almost free from cytotoxicity in contrast with hydroquinone. It is applied in the form of beauty wash, cream, pack, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

Best Available Copy

^[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報 (A) 昭62-36306

⑬ Int. Cl.
A 61 K 7/00識別記号
厅内整理番号
7306-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)2月17日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 色白化粧料

⑯ 特 願 昭60-177355
⑯ 出 願 昭60(1985)8月12日

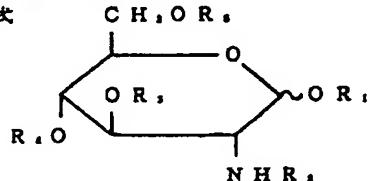
⑰ 発明者	三 島 豊	神戸市灘区曾和町1-4-32
⑰ 発明者	堀 俊 郎	四日市市尾平町309号
⑰ 発明者	川 口 淳	四日市市西坂部町3718
⑰ 発明者	門 田 則 明	三重県三重郡菰野町大字菰野2147-3
⑰ 発明者	西 元 勝 也	四日市市城東町6番10号
⑰ 発明者	浅 野 悠 輔	四日市市城西町16番15号
⑰ 発明者	山 崎 長 孝	四日市市赤堀2丁目4番32号
⑰ 出願人	太陽化学株式会社	四日市市赤堀新町9番5号

明細書

1 発明の名称

色白化粧料

2 特許請求の範囲

1 式 CH_2OR_1 

(式中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 は、水素または炭素数が30未満のアシル基を示し、これらの内少なくとも1つ以上がアシル基を表わす)で示されるグルコサミン誘導体および化粧品に許容されるその塩の内1種または2種以上を有効成分として配合してなる色白化粧料。

2 グルコサミン誘導体およびその塩の配合量が色白化粧料の0.001~10重量%である特許請求の範囲第1項記載の色白化粧料。

3 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は色白化粧料に関するものである。

従来の技術

一般に皮膚に対して日光からの紫外線が照射されると皮膚内の色素細胞メラノサイトにおいてメラニンが著しく生成して皮膚が黒色化する傾向がある。このような日焼けによって生じる皮膚の黒化の防止、また、メラニン色素の沈着によるシミ、ソバカスを除去することを目的として化粧料に配合される物質としては、アスコルビン酸類(特開 昭59-65007)、過酸化水素、グルタチオン(特開 昭57-134410)、コロイド硫黄、ハイドロキノン(特開 昭59-157009)、コウジ酸(特公 昭60-7961)、桂皮アルデヒド(特開 昭58-55414)等が知られているが、アスコルビン酸類は湿性製品の如き水分を多く含む系においては酸化されやすく不安定であり、変色、変臭の原因となりがちである。過酸化水素については、過酸化物という特性上、安全性、保存面、安定性面から充分なものとは言い難い。グルタチオンやコロイド硫黄は

異臭を放つため色白化粧料へ使用することは避けられている。ハイドロキノンは、細胞毒性が強く安全性面から充分なものとは言い難い。また、コウジ酸および桂皮アルデヒドは、少量では皮膚の黒化を防止する効果が小さく色白化粧料への使用において充分なものとは言い難い。近年、カニ殻等から精製されるグルコサミン塩酸塩がメラニン産生色素細胞 (melanotic 型黒色膚細胞) の培養系で、メラニン生産能の不可逆的な喪失を生じさせることなく色素細胞を白色化させることができ見出された (芋川玄爾、三島 壇: 培養黒色膚細胞内 glucoseamine 誘導メラニン生成抑制の電顕的解析. Proc. Jap. Soc. Invest. Derm., 5: 103-104, 1980)。グルコサミン塩酸塩の色素細胞に対する上述の効果は色白化粧料として人体に投与した場合、ハイドロキノンのように色素細胞のメラニン産生能を不可逆的に喪失することができないため白斑のような皮膚への障害が少ないと示唆するものである。しかしながら、グルコサミン

(式中 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ は、水素または炭素数が 30 未満のアシル基を示し、これらの中少なくとも 1 つ以上がアシル基を表わす) で示されるグルコサミン誘導体および化粧品に許容されるその塩の内 1 種または 2 種以上を有効成分として配合してなる色白化粧料である。

以下本発明につき詳述する。

本発明に使用するグルコサミン誘導体は、少なくとも1つ以上のアシル基を有し、アシル基は炭素数が30未満の不飽和または飽和脂肪酸からなる。また、塩は塩酸塩または酢酸塩等化粧料に許容される塩である。なお、炭素数が30以上のアシル基を有するグルコサミン誘導体は色素細胞に対する白色化効果が弱く、また水に溶けにくいため色白化粧料に配合し難い。

これらの化合物は、グルコサミンと脂肪酸を触媒下脱水縮合して得られる物質で、特に本発明によ適に用いることができる物質は炭素数20以下のアシル基を有するグルコサミン誘導体である。

本発明色白化粧料に配合されるグルコサミン誘

塩酸塩の色素細胞に対する白色化効果を発現するためには高濃度のグルコサミン塩酸塩の存在が必要であり、また経皮吸収による生体内取り込みが難しいため、そのままでは色白化粧料への利用効果が小さい。

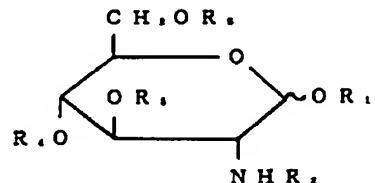
発明が解決しようとする問題点

発明者等はかかる現状に鑑み、白色化効果が大きく、しかもその作用が可逆的であり皮膚に対する安全性の高い色白化粧料を提供することを目的として銳意研究した結果、グルコサミンのアシル誘導体が色素細胞に対し白色化効果が著しく強く、しかもその作用が可逆的であることを見出し、本発明を完成するに至ったのである。

問題点を解決するための手段

すなわち本発明は、

六



導体を色白化剤の基剤に配合する場合には、これを1種または2種以上を用いても、その他の還元性皮膚黒化防止物質と共に用いてもよい。

本発明における色白化粧料は化粧水、クリーム、パック等の皮膚化粧料であり、それらの各化粧料に通常に使用される化粧料基剤、助剤等にグルコサミン誘導体を加えて化粧料とすることができる。

グルコサミン誘導体の配合量は色白化粧料成分重量中 0.001~1.0 重量%、好ましくは 0.1~5 重量% である。0.001 重量% 以下では皮膚に対し本発明色白化粧料を塗布しても経皮吸収量が皮膚の黒化を防止する必要量とならず、また 1.0 重量% 以上の場合はそれに見合う実益がともなわないからである。

作用

つぎに本発明の有効成分であるグルコサミン誘導体のメラニン産生色素細胞 (melanotic 型黑色細胞) に対する白色化効果を以下の試験例にて実証する。

試験例 1

①試験物質

テトラ- α -アセチル- β -グルコサミン塩酸塩
 テトラ- α -プロパンオイル- β -グルコサミン塩酸
 塩
 N-オクタノイル- β -グルコサミン
 O- β -オクタノイル- β -グルコサミン酢酸塩
 N-オクタデカノイル- β -グルコサミン
 O- β -オクタデカノイル- β -グルコサミン塩酸
 塩
 N-モンタノイル- β -グルコサミン
 N-メリシノイル- β -グルコサミン
 N-リノレニル- β -グルコサミン
 N-エルカニル- β -グルコサミン
 グルコサミン塩酸塩
 ハイドロキノン
 コウジ酸
 アスコルビン酸

②試料液の調製

試験物質は、表1に示す濃度になるよう純水に

表1.

試験物質	培地中濃度 (μ g/ml)
テトラ- α -アセチル- β -グルコサミン塩酸塩	0.01
テトラ- α -プロパンオイル- β -グルコサミン塩酸塩	0.01
N-オクタノイル- β -グルコサミン	0.01
O- β -オクタノイル- β -グルコサミン	0.01
N-オクタデカノイル- β -グルコサミン	0.1
O- β -オクタデカノイル- β -グルコサミン塩酸塩	0.1
N-モンタノイル- β -グルコサミン	0.5
N-メリシノイル- β -グルコサミン	1
N-リノレニル- β -グルコサミン	0.1
N-エルカニル- β -グルコサミン	0.5
グルコサミン塩酸塩	0.1
ハイドロキノン	0.01 μ g/ml 0.1 μ g/ml
コウジ酸	1
アスコルビン酸	1

③色素細胞

色素細胞は、培養細胞として確立されている B-16 mouse-melanotic型黒色腫細胞を用いた。

④試験方法

安全キャビネット内において、シャーレ(80 mm直径)に試料液0.1ml、1.5×10⁴個の色素細胞を含む培養液0.1ml、10%牛胎児血清を含むイーグル最少栄養培地3.8mlを加え、炭酸ガス培養器において5%の炭酸ガスを含有する空気下37°C、6日間培養した。なお、コントロールは試料液のかわりに純水を加え培養した。6日間培養した色素細胞は、培養液を除去しグルベッコリン酸緩衝液で洗浄した後、0.025%トリプシンを含むグルベッコリン酸緩衝液を加え細胞を剥離した。次いで剥離した色素細胞に培養液4mlを加え懸濁させ細胞数の測定を行なった後、1000 rpm、10分間遠心して得られた色素細胞の白色化の程度を肉眼により比較した。

⑤-1 試験結果

表2-1 および表2-2に結果を示す。

以上の結果より、本発明のグルコサミン誘導体は、グルコサミン塩酸塩より色素細胞に対する白色化効果が強く、また、従来知られているコウジ酸、アスコルビン酸よりも白色化効果を示すことが認められた。さらに、ハイドロキノンに比べ細胞毒性をほとんど示さずに白色化する事が認められた。なお、炭素数30のアシル基を有するN-メリシノイルーグルコサミンはグルコサミン塩酸塩と同程度の白色化効果でしかなく、試験に供した炭素数29以下のアシル基を有するグルコサミン誘導体のいずれよりも効果が劣った。

表2-1.

試験物質	培地中 濃度 (mg/ml)	培養細胞数		白色化度 化度
		4日	6日	
テトラ-β-アセチル グルコサミン塩酸塩	0.01	16. 2×10 ⁴ 22. 2×10 ⁴	43. 3×10 ⁴ 38. 9×10 ⁴	++
テトラ-β-プロパンイル グルコサミン塩酸塩	0.01	15. 7×10 ⁴ 19. 7×10 ⁴	38. 6×10 ⁴ 35. 2×10 ⁴	++
N-オクタノイルーグ ルコサミン	0.01	13. 6×10 ⁴ 13. 9×10 ⁴	36. 4×10 ⁴ 33. 0×10 ⁴	+
O-β-オクタノイル -グルコサミン塩酸塩	0.01	19. 9×10 ⁴ 16. 4×10 ⁴	35. 9×10 ⁴ 37. 1×10 ⁴	++
N-オクタノイルーグ ルコサミン	0.1	12. 8×10 ⁴ 14. 9×10 ⁴	35. 1×10 ⁴ 39. 5×10 ⁴	+
O-β-オクタノイル -グルコサミン塩酸塩	0.1	16. 7×10 ⁴ 20. 3×10 ⁴	39. 4×10 ⁴ 41. 8×10 ⁴	+
N-モノノイリーグル コサミン	0.5	14. 8×10 ⁴ 12. 5×10 ⁴	36. 6×10 ⁴ 36. 2×10 ⁴	+
N-メリシノイルーグ ルコサミン	1	13. 4×10 ⁴ 14. 9×10 ⁴	32. 3×10 ⁴ 37. 4×10 ⁴	+
N-リノレンイルーグル コサミン	0.1	15. 7×10 ⁴ 16. 4×10 ⁴	35. 5×10 ⁴ 41. 8×10 ⁴	+
N-エチカルニルーグル コサミン	0.5	12. 1×10 ⁴ 14. 7×10 ⁴	33. 8×10 ⁴ 35. 3×10 ⁴	+

++ 白色化度大
- 白色化せず

+ やや白色化

表2-2.

試験物質	培地中 濃度 (mg/ml)	培養細胞数		白色化度 化度
		4日	6日	
グルコサミン塩酸塩	0.1	22. 8×10 ⁴ 19. 8×10 ⁴	49. 7×10 ⁴ 48. 2×10 ⁴	-
	1	13. 8×10 ⁴ 13. 6×10 ⁴	33. 0×10 ⁴ 30. 8×10 ⁴	+
ハイドロキノン	0.01 μg/ml	2. 2×10 ⁴ 1. 8×10 ⁴	6. 5×10 ⁴ 5. 9×10 ⁴	++
	0.1 μg/ml	0 0	0 0	
コウジ酸	1	10. 4×10 ⁴ 12. 2×10 ⁴	28. 6×10 ⁴ 27. 1×10 ⁴	+
アスコルビン酸	1	19. 4×10 ⁴ 16. 3×10 ⁴	45. 7×10 ⁴ 42. 2×10 ⁴	-
コントロール	0	20. 0×10 ⁴ 21. 3×10 ⁴	50. 4×10 ⁴ 51. 6×10 ⁴	-

++ 白色化度大
- 白色化せず

+ やや白色化

試験例2

試験例1で白色化した細胞について、試験例1の試験方法に準じ、試験液を加えずに再度培養し、得られた細胞について白色化の程度を肉眼により比較した。

⑤-2 試験結果

表3に結果を示す。

以上の結果より、本発明のグルコサミン誘導体は、色素細胞のメラニン生成を著しく抑制するが、その効果が可逆的であり細胞の生育には悪影響を与えないことが認められた。これに対し、従来知られているハイドロキノンは、試験液を加えない再培養においても色素細胞は白色化したままであり、また細胞の生育も著しく不良であった。

表3.

試験物質	培地中濃度 (mg/ml)	培養細胞数		白色化度
		4日	6日	
テトラ-0-アセチル- グルコサミン誘導体	0.01	16.2×10 ⁴ 22.2×10 ⁴	43.3×10 ⁴ 39.9×10 ⁴	++
上記6日目の細胞を再 度培養	0	20.6×10 ⁴ 19.1×10 ⁴	43.9×10 ⁴ 50.4×10 ⁴	-
0-β-ヌクタノイル- グルコサミン誘導体	0.01	19.9×10 ⁴ 15.4×10 ⁴	35.9×10 ⁴ 37.1×10 ⁴	++
上記6日目の細胞を再 度培養	0	17.7×10 ⁴ 19.5×10 ⁴	44.8×10 ⁴ 48.0×10 ⁴	-
グルコサミン誘導体	1	13.8×10 ⁴ 13.4×10 ⁴	33.0×10 ⁴ 30.8×10 ⁴	+
上記6日目の細胞を再 度培養	0	19.4×10 ⁴ 17.2×10 ⁴	48.1×10 ⁴ 51.0×10 ⁴	-
ハイドロキノン	0.01 mg/ml	2.2×10 ⁴ 1.8×10 ⁴	4.5×10 ⁴ 5.9×10 ⁴	++
上記6日目の細胞を再 度培養	0	4.8×10 ⁴ 3.4×10 ⁴	8.4×10 ⁴ 7.2×10 ⁴	++
コントロール	0	23.4×10 ⁴ 20.8×10 ⁴	49.0×10 ⁴ 53.9×10 ⁴	-

++ 白色化度大
- 白色化せず

試験例 3

試験例 1 の試験物質を 2 つ以上混合して、試験例 1 の試験方法に準じて培養し、得られた細胞について白色化の程度を肉眼により比較した。

⑤-3 試験結果

表 4 に結果を示す。

以上の結果より、本発明のグルコサミン誘導体は、1種または2種以上を用いても、その他の還元性皮膚黒化防止物質と共に用いても、白色化効果にはほとんど影響がないことが認められた。

表4.

試験物質	培地中濃度 (mg/ml)	培養細胞数		白色化度
		4日	6日	
テトラ-0-アセチル- グルコサミン誘導体 アトラ-0-アセチル- グルコサミン誘導体	0.005 + 0.005	14.8×10 ⁴ 18.5×10 ⁴	36.9×10 ⁴ 40.2×10 ⁴	++
アトラ-0-アセチル- グルコサミン誘導体 D-オクタノイル- グルコサミン	0.005 + 0.05	13.8×10 ⁴ 15.7×10 ⁴	32.9×10 ⁴ 36.0×10 ⁴	++
アトラ-0-アセチル- グルコサミン誘導体 グルコサミン誘導体	0.005 + 0.5	18.7×10 ⁴ 20.0×10 ⁴	36.9×10 ⁴ 37.4×10 ⁴	++
アトラ-0-アセチル- グルコサミン誘導体 アスコルビン酸	0.005 + 0.5	23.1×10 ⁴ 19.6×10 ⁴	46.2×10 ⁴ 45.1×10 ⁴	++

++ 白色化度大
- 白色化せず

試験例 1 ~ 3 に示したごとく、本発明のグルコサミン誘導体は色素細胞のメラニン生成を著しく抑制し、しかもその効果が可逆的であり、細胞の生育には悪影響を与えないことが実証された。

実施例

次に本発明の実施例を示す。配合割合は重量部である。

実施例 1 皮膚用ローション

ポリオキシエチレン(20)モ

ノオレート	1.0
エタノール	3.0
ポリエチレングリコール 600	5.0
クエン酸	0.03
クエン酸ナトルウム	0.2
テトラ-0-アセチル-グルコサミン塩酸塩	0.1
メチルパラベン	0.1
香料	適量
水	残余

実施例 2 皮膚用パック

ポリビニルアルコール	2
エタノール	20
N-オクタノイルーグルコサミン	1
グリセリン	5
香料	適量
水	残余

実施例3 外用クリーム

蜜ロウ	4.0
ステアリン酸	5.0
セタノール	5.0
テノリン	3.0
ブリストン	3.0
ポリオキシエチレンステアレート	3.5
グリセリルモノステアレート	1.5
0-β-オクタデカノイル-グルコサミン塩酸塩	5.0
プロビレングリコール	10.0
香料、防腐剤	適量

水 残余
本発明の色白化粧料とアスコルビン酸、コウジ酸、桂皮アルデヒド等皮膚の黒化を防止する物質を配合した色白化粧料を用いて、健康な男性の上腕部における色黒、シミ、ソバカスの防止の使用テストを行なったが、ここにおいても本発明の色白化粧料の効果が格段に優れていることが実証された。

発明の効果

以上詳述した如く、本発明は皮膚の黒化を防止する成分としてグルコサミン誘導体を効果的に配合した色白化粧料に関するものであり、従来知られている各種アスコルビン酸類、過酸化水素、グルタチオン、コロイド硫黄、コウジ酸、桂皮アルデヒド等の皮膚の黒化を防止する物質を配合した色白化粧料に比べ、日光からの紫外線照射によつて生じる皮膚の黒化をはるかに防ぐことができ、皮膚の色黒やシミ、ソバカスの防止、美肌作用等の効果が優れていると共に、ハイドロキノンにみみられるような細胞毒性がほとんどないため白斑

等の弊害を起こすおそれがなく安全に用いることができるものである。

特許出願人

太陽化学株式会社

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 60 年特許願第 177355 号 (特開 昭 62-36906 号, 昭和 62 年 2 月 17 日 発行 公開特許公報 62-166 号掲載) については特許法第17条の2の規定による補正があつたので下記のとおり掲載する。 1 (2)

Int. C.I.	識別記号	庁内整理番号
A61K 7/00		7306-6C

手続補正書(自発)

昭和 63 年 6 月 20 日

特許庁長官 殿

1. 事件の要示

昭和 60 年特許願第 177355 号

2. 発明の名称

色白化粧料

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 三重県四日市市赤堀新町 9 番 5 号

名称 太陽化学株式会社

代表者 山崎 勇幸

4. 補正の対象

明細書全文

5. 補正の内容

別紙の通り



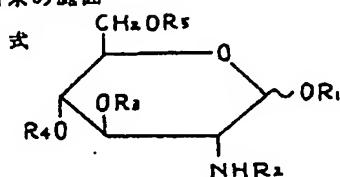
明細書

1. 発明の名称

色白化粧料

2. 特許請求の範囲

(1) 式



(式中 R₁ , R₂ , R₃ , R₄ , R₅ は、水素または炭素数が 3 0 未満のアシル基を示し、これらの内少なくとも 1 つ以上がアシル基を表す) で示されるグルコサミン誘導体の内 N-アセチルグルコサミンおよびその塩を除くグルコサミン誘導体および化粧品に許容されるその塩の内 1 種または 2 種以上を有効成分として配合してなる色白化粧料。

(2) グルコサミン誘導体およびその塩の配合量が色白化粧料の 0.001 ~ 10 重量% である特許請求の範囲第 1 項記載の色白化粧料。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は色白化粧料に関するものである。

(従来の技術)

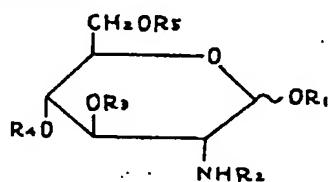
一般に皮膚に対して日光からの紫外線が照射されると皮膚内の色素細胞メラノサイトにおいてメラニンが著しく生成して皮膚が黒色化する傾向がある。このような日焼けによって生じる皮膚の黒化の防止、また、メラニン色素の沈着によるシミ、ソバカスを除去することを目的として化粧料に配合される物質としては、アスコルビン酸類(特開 昭 59-65007), 過酸化水素、グルタチオン(特開 昭 57-134410), コロイド硫黄、ハイドロキオン(特開 昭 59-157009), コウジ酸(特公 昭 60-7981), 桂皮アルデヒド(特開 昭 58-55414)等が知られているが、アスコルビン酸類は湿性製品の如き水分を多く含む系においては酸化されやすく不安定であり、変色・変臭の原因となりがちである。過酸化水素については過酸化物という特

性上、安全性、保存面、安定性面から充分なものとは言い難い。グルタチオンやコロイド硫酸は異臭を放つため色白化粧料へ使用することは避けられている。ハイドロキノンは、細胞毒性が強く安全性面から充分なものとは言い難い。またコウジ酸および桂皮アルデヒドは、少量では皮膚の黒化を防止する効果が小さく色白化粧料への使用において充分なものとは言い難い。近年、カニ殻等から精製されるグルコサミン塩酸塩がメラニン産生色素細胞(melanotic型黒色腫細胞)の培養系で、メラニン生産能の不可逆的な喪失を生じさせることなく色素細胞を白色化させることができた(芋川玄爾、三島豊: 培養黒色腫細胞内glucosamine誘導メラニン精製抑制の電鏡的解析. Proc. Jap. Soc. Invest. Derm., 5: 103-104, 1980). グルコサミン塩酸塩の色素細胞に対する上述の効果は色白化粧料として人体に投与した場合、ハイドロキノンのように色素細胞のメラニン産生能を不可逆的に喪失することがないため

(問題点を解決するための手段)

十なわち本発明は、

式



(式中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅は、水素または炭素数が30未満のアシル基を示し、これらの内少なくとも1つ以上がアシル基を表す)で示されるグルコサミン誘導体の内N-アセチルグルコサミンおよびその塩を除くグルコサミン誘導体および化粧品に許容されるその塩の内1種または2種以上を有効成分として配合してなる色白化粧料である。

以下本発明につき詳述する。

本発明に使用するグルコサミン誘導体は少なくとも1以上のアシル基を有し、アシル基は炭素数が30未満の不飽和または飽和脂肪酸からなる。また塩は、塩酸塩または酢酸塩等化粧料に許容さ

白斑のような皮膚への障害が少ないと示唆するものである。しかしながら、グルコサミン塩酸塩の色素細胞に対する白色化効果を発現させるためには高濃度のグルコサミン塩酸塩の存在が必要であり、また経皮吸収による生体内取り込みが難しいため、そのままでは色白化粧料への利用効果が小さい。

(発明が解決しようとする問題点)

発明者等はかかる現状に鑑み、白色効果が大きく、しかもその作用が可逆的であり皮膚に対する安全性の高い色白化粧料を提供することを目的として鋭意研究した結果、グルコサミンのアシル誘導体が色素細胞に対し白色化効果が著しく強く、しかもその作用が可逆的であることを見い出し、本発明を完成するに至った。

れる塩である。なお、炭素数が30以上のアシル基を有するグルコサミン誘導体は色素細胞に対する白色化効果が弱く、また水に溶けにくいため色白化粧料に配合し難い。また前記式中R₁をアセチルとしたN-アセチルグルコサミンおよびその塩はグルコサミン塩酸塩より白色化効果が劣るため、本発明の目的には使用できない。

これらの化合物はグルコサミンと脂肪酸を触媒下脱水縮合して得られる物質で、特に本発明に好適に用いることができる物質は炭素数20以下のアシル基を有するグルコサミン誘導体である。

本発明の色白化粧料に配合するグルコサミン誘導体及びその塩は、1種または2種以上の併用、さらには化粧品に許容される他の還元性皮膚黒色防止物質との併用ができる。

本発明における色白化粧料は化粧水、クリーム、パック、等の皮膚化粧料であり、それらの各化粧料に通常に使用される化粧料基剤、助剤等にグルコサミン誘導体を加えて化粧料とすることができる。

⑤-1 試験結果

表2-1および表2-2に結果を示す。

以上の結果より、本発明のグルコサミン誘導体はグルコサミン塩酸塩より色素細胞に対する白色化効果が強く、また従来知られているコウジ酸、アスコルビン酸よりも白色化効果を示すことが認められた。さらに、ハイドロキノンに比べ細胞毒性を殆ど示さずに白色化する事が認められた。なお、炭素数30のアシル基を有するN-メリシノイルーグルコサミンはグルコサミン塩酸塩と同程度の白色化効果でしかなく、試験に供した炭素数29以下のアシル基を有するグルコサミン誘導体のいずれよりも効果が劣った。

表2-1.

試験物質	培地中濃度 (mg/ml)	培養細胞数		白色化度
		4日	6日	
テトラ-O-アセチル-グルコサミン塩酸塩	0.01	16.2×10^4	43.3×10^4	
		22.2×10^4	39.9×10^4	++
テトラ-O-プロパンオイル-グルコサミン塩酸塩	0.01	15.7×10^4	38.6×10^4	++
		19.7×10^4	35.2×10^4	
N-オクタノイル-グルコサミン	0.01	13.6×10^4	35.4×10^4	+
		13.9×10^4	33.0×10^4	
O-β-オクタノイル-グルコサミン塩酸塩	0.01	19.9×10^4	35.9×10^4	++
		15.4×10^4	37.1×10^4	
N-オクタデカノイル-グルコサミン	0.1	12.8×10^4	35.1×10^4	+
		14.9×10^4	39.5×10^4	
O-β-オクタデカノイル-グルコサミン塩酸塩	0.1	18.7×10^4	39.4×10^4	+
		22.3×10^4	41.8×10^4	
N-モンタノイル-グルコサミン	0.5	14.8×10^4	34.5×10^4	+
		12.5×10^4	38.2×10^4	
N-メリシノイル-グルコサミン	1	12.4×10^4	32.2×10^4	+
		14.0×10^4	37.4×10^4	
N-リノレンイル-グルコサミン	0.1	15.7×10^4	35.5×10^4	+
		16.4×10^4	41.8×10^4	
N-エルカニル-グルコサミン	0.5	12.1×10^4	33.8×10^4	+
		14.7×10^4	35.3×10^4	

* ++: 白色化度大, +: やや白色化, -: 白色化せず

表2-2.

試験物質	培地中濃度 (mg/ml)	培養細胞数		白色化度
		4日	6日	
グルコサミン塩酸塩	0.1	22.8×10^4	48.7×10^4	-
		18.8×10^4	48.2×10^4	
ハイドロキノン	1	13.8×10^4	33.0×10^4	+
		13.4×10^4	30.8×10^4	
コウジ酸	0.01 mg/ml	2.2×10^4	4.5×10^4	++
		1.8×10^4	5.8×10^4	
アスコルビン酸	0.1 mg/ml	0	0	
		0	0	
コントロール	1	10.4×10^4	22.5×10^4	+
		12.2×10^4	27.1×10^4	
	1	18.4×10^4	45.7×10^4	-
		16.3×10^4	42.2×10^4	
	0.1	20.0×10^4	50.4×10^4	-
		21.2×10^4	51.8×10^4	

* ++: 白色化度大, +: やや白色化, -: 白色化せず

試験例 2

試験例1で白色化した細胞について、試験例1の試験方法に培じ、試験液を加えずに再度培養し、得られた細胞について白色化の程度を肉眼により比較した。

⑤-2 試験結果

表3に結果を示す。

グルコサミン誘導体の配合量は色白化剤料成分重量中0.001~10重量%、好ましくは0.1~5重量%である。0.001重量%以下では皮膚に対し本発明の色白化剤料を盛布しても経皮吸収量が皮膚の黒化防止に有効な量とならず、また10重量%以上の場合はそれに見合う実益が伴わないからである。

(作用)

次に本発明の有効成分であるグルコサミン誘導体のメラニン産生色素細胞(melanotic型黒色腫細胞)に対する白色化効果を以下の試験例にて実証する。

試験例1.

①試験物質

テトラン-0-アセチル-グルコサミン塩酸塩
テトラン-0-プロパン-1-イソ-グルコサミン塩酸塩
N-オクタノイル-グルコサミン
O-β-オクタノイル-グルコサミン酢酸塩
N-オクタデカノイル-グルコサミン
O-β-オクタデカノイル-グルコサミン塩酸塩

表1.

試験物質	培地中濃度 (ng/ml)
テトラン-0-アセチル-グルコサミン塩酸塩	0.01
テトラン-0-プロパン-1-イソ-グルコサミン塩酸塩	0.01
N-オクタノイル-グルコサミン	0.01
O-β-オクタノイル-グルコサミン	0.01
N-オクタデカノイル-グルコサミン	0.1
O-β-オクタデカノイル-グルコサミン塩酸塩	0.1
N-モンタノイル-グルコサミン	0.5
N-メリシノイル-グルコサミン	1
N-リノレニル-グルコサミン	0.1
N-エルカニル-グルコサミン	0.5
グルコサミン塩酸塩	0.1
	1
ハイドロキノン	0.01 μg/ml
	0.1 μg/ml
コウジ酸	1
アスコルビン酸	1

N-モンタノイル-グルコサミン
N-メリシノイル-グルコサミン
N-リノレニル-グルコサミン
N-エルカニル-グルコサミン
グルコサミン塩酸塩
ハイドロキノン
コウジ酸
アスコルビン酸

②試料液の調製

試験物質は、表1に示す濃度になるよう純水に溶解した後、安全キャビネット内で孔径0.2μmの除菌フィルターで沪過して試料液とした。

③色素細胞

色素細胞は培養細胞として確立されているB-16 mouse melanotic型黒色腫細胞を用いた。

④試験方法

安全キャビネット内において、シャーレ(60mm直径)に試料液0.1ml, 1.5×10⁵個の色素細胞を含む培養液0.1ml、10%牛胎児血清を含むイーグル最小栄養培地3.8mlを加え、炭酸ガス培養器において5%の炭酸ガスを含有する空気下37°C・6日間培養した。なお、コントロールは試料液のかわりに純水を加え培養した。6日間培養した色素細胞は、培養液を除去しダルベッコリン酸緩衝液で洗浄した後、0.025%トリプシンを含むダルベッコリン酸緩衝液を加え細胞を剥離した。次いで剥離した色素細胞に培養液4mlを加え懸濁させ細胞数の測定を行った後、1000 rpm・10分間遠心して得られた色素細胞の白色化の程度を肉眼により比較した。

表3.

試験物質	培地中濃度 (mg/ml)	培養細胞数		白色化度
		4日	6日	
テトラー-0-アセチル-グルコサミン塩酸塩	0.01	16.2 × 10 ⁴ 22.8 × 10 ⁴	43.3 × 10 ⁴ 39.9 × 10 ⁴	++
上記6日目の細胞を再度培養	0	20.6 × 10 ⁴ 19.1 × 10 ⁴	43.9 × 10 ⁴ 50.4 × 10 ⁴	-
O-β-オクタノイル-グルコサミン塩酸塩	0.01	19.9 × 10 ⁴ 15.4 × 10 ⁴	35.8 × 10 ⁴ 37.1 × 10 ⁴	++
上記6日目の細胞を再度培養	0	17.7 × 10 ⁴ 19.5 × 10 ⁴	44.8 × 10 ⁴ 48.0 × 10 ⁴	-
グルコサミン塩酸塩	1	13.8 × 10 ⁴ 13.4 × 10 ⁴	33.0 × 10 ⁴ 30.8 × 10 ⁴	+
上記6日目の細胞を再度培養	0	19.4 × 10 ⁴ 17.2 × 10 ⁴	48.1 × 10 ⁴ 51.0 × 10 ⁴	-
ハイドロキノン	0.01 mg/ml	2.2 × 10 ⁴ 1.9 × 10 ⁴	4.5 × 10 ⁴ 5.0 × 10 ⁴	++
上記6日目の細胞を再度培養	0	4.8 × 10 ⁴ 3.4 × 10 ⁴	9.4 × 10 ⁴ 7.2 × 10 ⁴	++
コントロール	0	23.4 × 10 ⁴ 20.8 × 10 ⁴	49.0 × 10 ⁴ 53.8 × 10 ⁴	-

* ++: 白色化度大, +: やや白色化, -: 白色化せず

表4.

試験物質	培地中濃度 (mg/ml)	培養細胞数		白色化度
		4日	6日	
テトラー-0-アセチル-グルコサミン塩酸塩	0.005 +	14.8 × 10 ⁴	35.9 × 10 ⁴	++
テトラー-0-プロパンオイル-グルコサミン塩酸塩	0.005	18.5 × 10 ⁴	40.2 × 10 ⁴	
テトラー-0-アセチル-グルコサミン塩酸塩 N-オクタノイル-グルコサミン	0.005 + 0.05	13.8 × 10 ⁴ 15.7 × 10 ⁴	32.6 × 10 ⁴ 37.4 × 10 ⁴	++
テトラー-0-アセチル-グルコサミン塩酸塩 グルコサミン塩酸塩	0.005 + 0.5	18.7 × 10 ⁴ 20.0 × 10 ⁴	34.9 × 10 ⁴ 37.4 × 10 ⁴	++
テトラー-0-アセチル-グルコサミン塩酸塩 アスコルビン酸	0.005 + 0.5	23.1 × 10 ⁴ 19.6 × 10 ⁴	49.2 × 10 ⁴ 45.1 × 10 ⁴	++

* ++: 白色化度大, +: やや白色化, -: 白色化せず

以上の結果より、本発明のグルコサミン誘導体は色素細胞のメラニン生成を著しく抑制するが、その効果が可逆的であり細胞の生育には悪影響を与えないことが認められた。これに対し從来知られているハイドロキノンは、試験液を加えない再培養においても色素細胞は白色化したままであり、また細胞の生育も著しく不良であった。

試験例 3

試験例 1 の試験物質を 2 つ以上混合して、試験例 1 の試験方法に準じて培養し、得られた細胞について白色化の程度を肉眼により比較した。

⑤-3 試験結果

表4に結果を示す。

以上の結果より、本発明のグルコサミン誘導体は、1種または2種以上を用いても、その他の還元性皮膚黒化防止物質を共に用いても、白色化効果にはほとんど影響がないことが認められた。

試験例 1 ~ 3 に示したごとく、本発明のグルコサミン誘導体は色素細胞のメラニン生成を著しく抑制し、しかもその効果が可逆的であり、細胞の生育には悪影響を与えないことが実証された。

(実施例)

次に本発明の実施例を示す。配合割合は重量部である。

実施例 1. 皮膚用ローション

ポリオキシエチレン

(20)モノオレート	1.0
エタノール	3.0
ポリエチレングリコール 600	5.0
クエン酸	0.03
クエン酸ナトリウム	0.2
テトラー-0-アセチル-グルコサミン塩酸塩	0.1

- 5 - グルコサミン塩酸塩

昭 63. 10. 13 発行

メチルパラベン	0.1	グルコサミン塩酸塩	5.0
香 料	適 量	プロピレングリコール	10.0
水	残 余	香料, 防腐剤	適 量
実施例 2. 皮膚用パック			
ポリビニルアルコール	2	水	残 余
エタノール	20	本発明の色白化粧料とアスコルビン酸, コウジ酸, 桂皮アルデヒド等皮膚の黒化を防止する物質を配合した色白化粧料を用いて、健康な男性の上腕部における色黒, シミ, ソバカスの防止の使用テストを行なったが、ここにおいても本発明の色白化粧料の効果が格段に優れていることが実証された。	
N-オクタノイル-グルコサミン	1		
グリセリン	5		
香 料	適 量		
水	残 余		
実施例 3. 外用クリーム			
密ロウ	4.0	(発明の効果)	
ステアリン酸	5.0	以上詳述した如く、本発明は皮膚の黒化を防止する成分としてグルコサミン誘導体を効果的に配合した色白化粧料に関するものであり、従来知られている各種アスコルビン酸類, 過酸化水素, グルタチオン, コロイド硫黄, コウジ酸, 桂皮アルデヒド等の皮膚の黒化を防止する物質を配合した色白化粧料を比べ、日光からの紫外線照射によつて生じる皮膚の黒化をはるかに防ぐことができ、	
セタノール	5.0		
ラノリン	3.0		
ブリストン	3.0		
ポリオキシエチレン	3.0		
ステアレート	3.5		
グリセリンモノステアレート	1.5		
0-ヌ-オクタデカノイル-			

皮膚の色黒やシミ, ソバカスの防止, 美肌作用等の効果が優れていると共に、ハイドロキノンにみられるような細胞毒性が殆どないため白斑等の弊害を起こす恐れがなく安全に用いることができるものである。

特許出願人

太陽化学株式会社



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.